

Paula Tiili, Mika Lehto, Atte Meretoja, Tuomo Nieminen, Sami Pakarinen, Turgut Tatlisumak ja Jukka Putaala

Eteisvärinäpotilaan aivoinfarkti ja varfariinihoidon toteutuminen

TAUSTA: Varfariinihoito on tehokas eteisvärinäpotilaan aivoinfarktin ehkäisyssä. Hoito on kuitenkin liian vähän käytetty ja sen laatu vaihtelee. Selvitimme aivoinfarktiin sairastuneiden eteisvärinäpotilaiden erityispiirteitä sekä infarktia edeltävää varfariinihoitoa.

AINEISTO JA MENETELMÄT: Takautuvan asiakirjatutkimuksen tutkimusaineiston muodostivat HYKS:n Meilahden neurologian klinikassa tammi–maaliskuussa 2010 ja 2012 hoidettujen aivoinfarktipotilaiden potilasasiakirjat.

TULOKSET: Aivoinfarktipotilaita oli yhteensä 540. Eteisvärinädiagnoosi oli entuudestaan 143 potilaalla. Heistä 73 käytti varfariinia. Varfariinihoito oli yleisempää pysyvää kuin jaksoittaista eteisvärinää sairastavilla (76 % vs 36 %, $p < 0,001$). Varfariinin tehoa kuvaava INR-arvo oli tulovaiheessa tavoitealueella 42 %:lla potilaista. TTR-arvo oli keskimäärin 64 %. Ikä ($p = 0,009$) ja pysyvä eteisvärinä ($p < 0,001$) olivat yhteydessä parempaan hoitotasapainoon.

PÄÄTELMÄT: Usealta aivoinfarktin takia hoidetulta eteisvärinäpotilaalta puuttui antikoagulaatiohoito. Ikä ja pysyvä rytmihäiriötyyppi olivat yhteydessä parempaan varfariinihoitotasapainoon.

Eteisvärinä on yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Sen tärkein ja vakavin komplikaatio on embolinen aivoinfarkti. Yli 90 % eteisvärinään liittyvistä oireisista embolioista hakeutuu luonnollista reittiään aivovaltimopuustoon. Emboliseen aivoinfarktiin liittyy usein vaikeita neurologisia oireita, ja kuolleisuus siihen on merkittävää. Eteisvärinä myös altistaa merkittävälle aivoinfarktin jälkeisille komplikaatioille ja vaikeuttaa kuntoutusta. Hyvin toteutetulla antikoagulaatiohoidolla voidaan tehokkaasti vähentää eteisvärinään liittyvää aivoinfarktiriskiä (1).

Niin kotimaiset kuin ulkomaiset väestö- ja sairaalatutkimukset ovat osoittaneet, että merkittävä osa eteisvärinäpotilaista ei ole antikoagulaatiohoidon piirissä (2–7). Sen lisäksi, että antikoagulaatiohoitoa käytetään liian vähän, se ei ole toteutunut riittävän laadukkaasti (3,5,7). Aivoinfarktin saaneiden eteisvärinäpo-

tilaiden piirteistä ja heidän tapahtumaa edeltävän antikoagulaatiohoitonsa toteutumisesta ja laadukkuudesta on käytettävissä verrattain vähän tietoa (2).

Tutkimuksessamme halusimme selvittää aivoinfarktin saaneiden eteisvärinäpotilaiden osuutta kaikista aivoinfarktipotilaista sekä heidän kliinisiä erityispiirteitään. Kartoitimme aiemmin diagnosoitujen eteisvärinäpotilaiden varfariinihoidon toteutumista ennen aivoinfarktia ja hoidon puuttumisen syitä.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimus toteutettiin takautuvana asiakirjatutkimuksena, ja sillä on HYKS:n medisiinisen tulosyksikön myöntämä tutkimuslupa. Aineisto koostui perättäisistä aivoinfarktipotilaista, joita hoidettiin HYKS:n Meilahden sairaalan neurologian klinikassa ajanjaksoina 1.1.–31.3.2010 ja

TAULUKKO. Taustatiedot 540 tutkimuspotilaasta. Vertailu eteisvärinädiagnoosin ennen aivoinfarktia tai sen yhteydessä saaneiden potilaiden sekä muiden aivoinfarktipotilaiden välillä.

Taustatieto	Kaikki n = 540 (%)	Eteisvärinäpotilaat n = 178 (33 %)	Muut potilaat n = 362 (67 %)	p-arvo
Mies	320 (59)	97 (55)	223 (62)	0,11
Keski-ikä (vuotta ± keskihajonta)	67,5 ± 13,1	72,5 ± 11,0	65,1 ± 3,4	< 0,001
Ikä				< 0,001
< 65-vuotiaat	198 (37)	39 (22)	159 (44)	
65–74-vuotiaat	164 (30)	58 (33)	106 (29)	
≥ 75-vuotiaat	178 (33)	81 (46)	97 (27)	
Keskeiset riskitekijät				
Kohonnut verenpaine	353 (65)	125 (70)	228 (63)	0,10
Diabetes	103 (19)	36 (20)	67 (19)	0,63
Dyslipidemia	236 (60)	101 (57)	225 (62)	0,23
Perifeerinen valtimosairaus	23 (4)	8 (5)	15 (4)	0,85
Sepelvaltimotauti	89 (17)	36 (20)	53 (15)	0,10
Sydämen vajaatoiminta	48 (9)	30 (17)	18 (5)	< 0,001
Aiempi TIA-kohtaus	27 (5)	8 (5)	19 (5)	0,71
Sairastettu aivohalvaus	77 (14)	31 (17)	46 (13)	0,14
Tupakointi				0,001 ¹
Ei koskaan	240 (44)	67 (38)	173 (48)	
Lopettanut	110 (20)	46 (26)	64 (18)	
Tupakoi	120 (22)	24 (14)	96 (27)	
Ei tietoa	70 (13)	41 (23)	29 (8)	
Antitromboottinen lääkitys tulovaiheessa				< 0,001
Ei lääkitystä	286 (53)	55 (31)	231 (64)	< 0,001
Varfariini	82 (15)	74 (42)	8 (2)	< 0,001
Pelkkä ASA	135 (25)	43 (24)	92 (25)	0,75
LMWH tai hepariini	8 (2)	5 (3)	3 (1)	0,12 ²
Klopidogreeli	20 (4)	4 (2)	16 (4)	0,21
Dipyridamoli	14 (3)	1 (1)	13 (4)	0,04 ²
Dabigatraani	1 (0)	1 (1)	0	0,33 ²
CHA₂DS-VASc-riskipisteet (keskiarvo ± keskihajonta)				< 0,001
= 0	2,9 ± 1,8	3,4 ± 1,8	2,6 ± 1,7	
= 1	78 (14)	11 (6)	64 (18)	
≥ 2	60 (11)	17 (8)	46 (13)	
	402 (74)	150 (84)	252 (70)	

TIA = ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ASA = asetyylisalisyylihappo, LMWH = pienimolekyylinen hepariini

¹Mukana vertailussa ainoastaan potilaat, joiden tupakoinnista tieto käytettävissä

²Fisherin tarkka testi

1.1.–31.3.2012. Potilaat haettiin sairaalan hoitoilmoitusrekisteristä (Cressida-järjestelmä) ICD-10-diagnoosikoodilla I63 (aivoinfarkti). Aivoinfarktidiaagnoosien oikeellisuus tarkistet-

tiin potilasasiakirjoista, ja virheellisen diagnoosin saaneet suljettiin pois tutkimuksesta.

Potilaiden tietoja kerättiin HUS:n potilasasiakirjoista elektronisesta potilastietojärjestel-

mästä, laboratoriotietojärjestelmästä ja kuvantamistietojärjestelmästä. Riskitekijöiden ja esiintyvyyden osalta viittaamme potilasasiakirjoihin kirjattuihin diagnooseihin ja merkintöihin.

Eteisvärinän diagnosoimisajankohta rekisteröitiin, ja eteisvärinä luokiteltiin uudeksi, jos se todettiin aivoinfarktista aiheutuvan hoitojakson yhteydessä ensi kertaa. Aikaisemmin diagnosoitu eteisvärinä luokiteltiin jaksoittaiseksi tai pysyväksi. Jaksoittaisella eteisvärinällä tarkoitamme potilaita, joilla saattoi olla niin sanottu kohtauksittainen tai jatkuva eteisvärinä (1).

Antikoagulaatiohoidosta rekisteröitiin vaikuttava aine ja sen käyttötarkoitus. Mikäli eteisvärinäpotilaalla ei ollut antikoagulanttia käytössään, etsittiin puuttumisen perustelua kaikkien erikoisalojen asiakirjoista. Mikäli aivoinfarktiin liittyvien ensilaboratoriotutkimusten mukaan potilaan INR ei sairaalaan tullessa ollut tavoitealueella (INR 2–3, sydämen tekoläppäpotilailla 2,0–3,5), siihenkin etsittiin selitystä kirjauksista. Varfariinin käyttäjien INR-arvot haettiin 12 kuukauden ajalta takautuvasti HUSLABin sähköisestä arkistosta, joka kattaa sekä perusterveydenhuollon että erikoissairaanhoidon. Kolmen potilaan INR:ää ei ollut seurattu HUSLABin yksiköissä.

Varfariinihoidon onnistumisen mittarina käytettiin TTR-arvoa (time in therapeutic range), joka on yleisimmin tutkimuksissa käytetty menetelmä kuvaamaan varfariinihoidon tasapainoa (1,8). TTR-arvot laskettiin aivoinfarktia edeltävän vuoden ajanjaksolle Rosendaalin menetelmällä, apuna käytettiin selainpohjaista laskuria (<http://www.gfr.fi/uusi/ttr.php>) (9). Varfariinihoidon onnistumista arvioitaessa huomioitiin vain potilaat, joille oli tehty vähintään kolme INR-mittausta edeltävän vuoden aikana.

Potilaiden tukosriski määriteltiin CHA₂DS₂-VASc-riskipisteillä (INTERNETTAULUKKO 1) aivoinfarktia edeltävän tilanteen perusteella. Lisäksi aiemmin diagnosoiduille eteisvärinäpotilaille laskettiin CHADS₂-riskipisteet (INTERNETTAULUKKO 1). Tukosriski katsottiin vähintään kohtalaiseksi, jos potilas sai yhden tai useamman CHA₂DS₂-VASc-pisteen muusta kuin naissukupuolesta. Antikoagulaatiohoidon katsottiin olleen aiheellinen, jos potilaalla oli vähintään kohtalainen tukosriski (1,8).

Vuotoriskin arviointiin käytettiin HAS-BLED-pisteytystä (1). Tässä hyödynnettiin käytettävissä olevia diagnooseja ja tulovaiheen laboratoriotuloksia (INTERNETTAULUKKO 2). Vuotoriskin katsottiin olevan suurentunut, jos potilas sai vähintään kolme HAS-BLED-pistettä.

Tilastomenetelmät. Muuttujien jakaumia tutkimuspopulaatiossa tutkittiin dikotomisella ristiintaulukoinnilla ja keskiluvuilla sekä keskihajonnalla. Osuuksien eroja vertailtiin käyttämällä khiin neliö -testiä tai Fisherin tarkkaa testiä. Jatkuvien muuttujien vertailuun käytettiin Mann–Whitneyn U-testiä. Mikäli vertailuryhmiä oli yli kaksi, käytettiin Kruskal–Wallisin testiä. Iän ja TTR-arvojen välille laskettiin korrelaatio Pearsonin korrelaatiokertoimella. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin pienempää p-arvoa kuin 0,05. Tilastollisessa käsittelyssä käytettiin SPSS-ohjelman versiota 22.

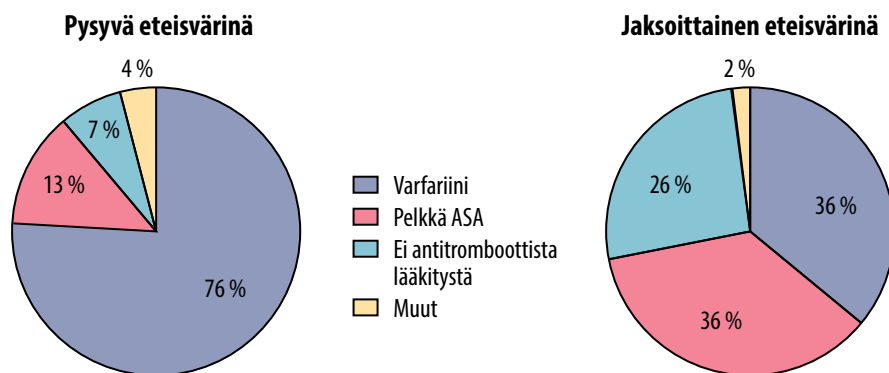
Tulokset

Tutkimusjakson kuluessa HYKS:n neurologian klinikassa hoidettiin yhteensä 540 aivoinfarktipotilasta, joista 143:n eteisvärinä oli tiedossa ennen aivoinfarktia (26 %). Heistä 79 (55 %) sairasti jaksoittaista ja 64 (45 %) pysyvää eteisvärinää. Lisäksi tuore eteisvärinä diagnosoitiin hoitojakson aikana 35 potilaalla (6 %). Heidät on laskettu mukaan tukosten riskitekijäanalyysiin mutta ei varfariinin käyttöä käsitteleviin analyysiin (INTERNETKUVA).

TAULUKOSSA vertaillaan kaikkien eteisvärinäpotilaiden ja muiden aivoinfarktipotilaiden taustatietoja. Eteisvärinäpotilaat olivat keskimäärin seitsemän vuotta vanhempia kuin muut aivoinfarktipotilaat.

Aineiston eteisvärinäpotilasta 24 (14 %) tupakoi, 46 (26 %) oli lopettanut ja 67 (38 %) ei ollut koskaan tupakoinut. Tieto 41 eteisvärinäpotilaan (23 %) tupakoinnista puuttui. Potilaista, joiden tupakointitieto oli käytettävissä, tupakoivat eteisvärinäpotilaat saivat aivoinfarktin nuorempana kuin muut eteisvärinäpotilaat (tupakoitsijoiden keski-ikä 60 ± 11 vuotta, tupakoinnin lopettaneiden 73 ± 10 ja ei koskaan tupakoineiden 73 ± 9 , $p = 0,001$).

Varfariinia käytti eteisvärinäpotilaista 73 (51 %). Vähintään kohtalaisen tukosriskin po-



KUVA 1. Antitromboottisen lääkityksen käyttö pysyvää ja jaksoittaista eteisvärinää sairastavilla kohtalaisen tukosriskin potilailla ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$), joille antikoagulaatiohoito olisi ollut aiheellinen. Muut: suora oraallinen antikoagulantti, klopidoogreeli tai pienimolekyylinen hepariini (LMWH). Osa potilaista käytti useampaa verenhyytymiseen vaikuttavaa lääkettä.

ASA = asetyylisalisyylihappo

tilaista 55 % (72/132) ja suuren tukosriskin potilaista 57 % (69/121) käytti varfariinia. CHADS_2 -pisteytyksessä vähintään kaksi tukosriskipistettä saaneista (88/143) eteisvärinäpotilaista varfariinia käytti 54 (61 %).

Ilman varfariinihoitoa olleista 70 potilaasta naisia oli merkittävästi suurempi osuus kuin miehiä. Heillä oli harvemmin diabetes kuin varfariinia käyttäneillä (**INTERNETTAULUKKO 3**). Varfariinia käyttämättömistä potilaista puolestaan yksikään ei ollut sairastanut ohimenevää aivo-verenkiertohäiriökohtausta (TIA) ($p = 0,037$), ja heistä harvemmalla oli ollut aiempi aivohalvaus (7:llä eli 10 %:lla vs 20:llä eli 27 %:lla, $p = 0,008$).

Eteisvärinäpotilaista 36 (25 %) käytti ainoana antitromboottina asetyylisalisyylihappoa (ASA) ja 29:llä (20 %) ei ollut minkäänlaista veren hyytymistä estävää lääkitystä (**INTERNETTAULUKKO 3**).

Tukosriskipisteytyksen mukaan aiheellinen varfariinihoito puuttui 60 eteisvärinäpotilaalta. Puuttumisen syy oli kirjattu HUS:n erikoissairaanhoidon potilasasiakirjoihin 36 potilaalle (60 %). Yleisin syy oli potilaan kieltäytyminen tai omatoiminen lopettaminen (yhteensä 9:llä, 15 %). Jaksoittaiseen eteisvärinään liitetty pienempi tukosriski oli syynä kuudella potilaalla (10 %).

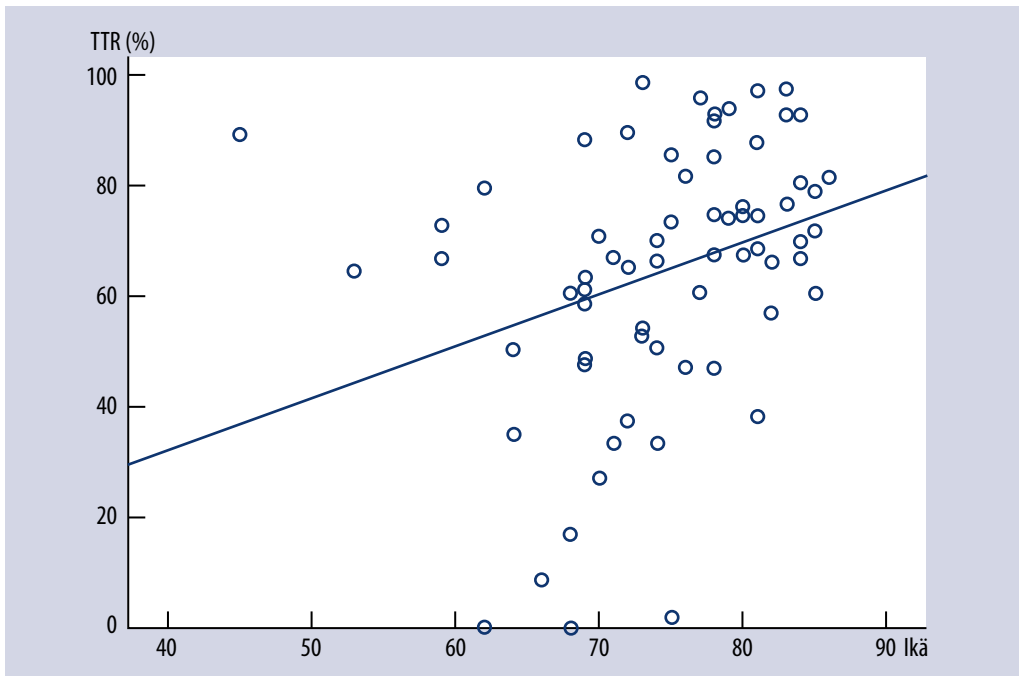
Varfariinin käyttö oli yleisempää pysyvää eteisvärinää kuin jaksoittaista eteisvärinää sai-

rastavilla (73 % vs 33 %, $p < 0,001$). Vähintään kohtalaisen tukosriskin potilailla ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$), ero oli samansuuruinen (76 % vs 36 %, $p < 0,001$). **KUVASSA 1** on verrattu jaksoittaista ja pysyvää eteisvärinää sairastaneiden potilaiden veren hyytymistä estävää lääkitystä aivoinfarktin hetkellä.

Varfariinihoidon toteutuminen. Varfariinia käyttäneiden 73 potilaan INR-mittausten lukumäärä aivoinfarktia edeltäneen vuoden aikana vaihteli suuresti (vaihteluväli 0–61, keskiarvo $16,4 \pm 11,7$). TTR-arvo saatiin laskettua 68 potilaalle (93 %). Viideltä potilaalta INR oli mitattu aivoinfarktia edeltäneen vuoden aikana vähemmän kuin kolme kertaa. Potilaiden TTR-arvotkin vaihtelivat suuresti (vaihteluväli 0–99 %, keskiarvo $64 \% \pm 24 \%$). TTR oli yli 70 % 30 potilaalla (44 %) ja alle 40 % 11 potilaalla (16 %). Pysyvää eteisvärinää sairastavien ($p < 0,001$) ja iäkkäiden ($p = 0,009$) TTR-arvot (**KUVA 2**) olivat suurempia kuin jaksoittaista eteisvärinää sairastavien.

Varfariinia käyttäneistä eteisvärinäpotilaista 31:n (42 %) INR-arvo oli aivoinfarktista aiheutuvan hoitokäynnin alussa tavoitealueella. INR ei ollut tavoitealueella 42 potilaalla, joista 25:lle ei ollut kirjattu selitystä asiaan. Huono hoitotasapaino oli yleisin, yhdeksälle potilaalle kirjattu syy.

Vuotoriskiario. Aivoinfarktiin sairastuneiden aiemmin diagnosoitujen eteisvärinäpoti-



KUVA 2. Aiemmin diagnosoidut varfariinia käyttävät eteisvärinäpotilaat. TTR (time in therapeutic range, %) vs ikä (Pearsonin korrelaatiokerroin 0,314, $p = 0,009$).

laiden HAS-BLED-pisteet olivat keskimäärin $2,5 \pm 1,1$, ja 69 potilaalla (48 %) pisteitä oli vähintään kolme. Vähintään kohtalaisen tukosriskin potilaista varfariinin käyttäjien ja ilman hoitoa olleiden vuotoriskipisteissä ei todettu merkittävää eroa ($2,6 \pm 1$ vs $2,7 \pm 1$, $p = 0,69$). Pysyvää ja jaksoittaista eteisvärinästä sairastavien vuotoriskitkään eivät eronneet ($2,5 \pm 1,1$ vs $2,5 \pm 1,2$, $p = 0,95$).

Pohdinta

Aivoinfarkti on eteisvärinän vakavin päätapahtuma. Havaitimme tutkimuksemme eteisvärinää sairastavien aivoinfarktipotilaiden varfariinihoidon toteutuvan huonosti. Vain noin puolet aiemmin diagnosoiduista eteisvärinäpotilaista käytti varfariinia tässä yliopistosairaalamateriaalissa. INR-arvo oli tavoitealueella aivoinfarktin sattua vain 42 %:lla, ja edellisen vuoden keskimääräinen TTR-arvo oli 64 %. Potilaan korkeampi ikä ja pysyvä eteisvärinä liittyivät varfariinihoidon parempaan käyttöön ja toteutumiseen.

Ikä ja muut riskitekijät. Eteisvärinäpotilaat olivat keskimäärin muita aivoinfarktipotilaita iäkkäämpiä ja sairaampia. Laajan suomalaisen FinFib-tutkimuksen kohteena olivat kaikki potilaat, jotka tarvitsivat eteisvärinän tai eteislepatuksen vuoksi päivystyksellistä hoitoa tai joilla todettiin päivystyspoliklinikkakäynnin yhteydessä eteisvärinä tai eteislepatus (10). FinFib-tutkimuksessa potilaiden keski-ikä oli 69 ± 14 vuotta eli kolme vuotta vähemmän kuin omassa tutkimuksemme. Aiemmin sairastettu aivohalvaus oli tutkimusasetelmien erilaisuuden vuoksi tutkimuksemme potilailla huomattavasti yleisempi kuin FinFib-tutkimuksen potilailla (17 % vs 9 %). On kiinnostavaa, että myös dyslipidemia (57 % vs 38 %) ja tupakointi (joskus tupakoineita 39 % vs 30 %) olivat yleisempiä tutkimuksemme.

Tupakoivat eteisvärinäpotilaat olivat aineistossamme keskimäärin yli kymmenen vuotta nuorempia aivoinfarktin saadessaan kuin muut eteisvärinäpotilaat. Useimmiten he olivat alle 65-vuotiaita. Tupakoivat olivat tuoreessa saksalaisessa tutkimuksessa keskimäärin lähes kah-

deksan vuotta nuorempia kuin muut eteisvärinäpotilaat saadessaan elämänsä ensimmäisen aivohalvauksen (11). Tupakointi on niin ikään tunnettu aivohalvauksen riskitekijä, mutta sen merkitystä eteisvärinäpotilaiden tukosriskin suurenemiseen on tutkittu vähän (12,13,14). Viimeaikaisessa tanskalaisessa laajassa eteisvärinäpotilaiden kohorttitutkimuksessa todettiin runsaan tupakoinnin lisäävän embolisia tukoksia ja kuolemanriskiä noin kolminkertaiseksi, vaikka varfariinihoito ja muut keskeiset riskitekijät vakioitiin (13).

Varfariinihoito. Aivoinfarktia edeltäneen CHA₂DS₂-VASC-pisteytyksellä lasketun tukosriskin perusteella varfariinihoito olisi ollut aiheellinen 92 %:lle aiemmin diagnosoiduista eteisvärinäpotilaista, mutta heistä vain 55 % käytti varfariinia. Aiemman eteisvärinän Käypä hoito -suosituksen käyttämän CHADS₂-pisteytyksen mukaan suuren riskin potilaista 61 %:lla oli varfariini käytössään. FinFib-tutkimuksessa vastaava osuus oli 71 % (10). Joensuussa perusterveydenhuollossa vastikään tehdyssä tutkimuksessa vain 50 % potilaista (vähintään yksi CHA₂DS₂-VASC-piste) käytti varfariinia (3). Myös maailmalla väestö- ja sairaalatutkimuksissa on todettu, että antikoagulantteja käytetään liian vähän (2,4,6,7,15). Oma tutkimuksemme vahvistaa käsitystä antikoagulanttien liian vähäisestä käytöstä myös HUS:n alueella.

Tutkimukssammme 40 %:lle potilaista ei ollut erikoissairaanhoidon potilasasiakirjoissa kirjattu selitystä antikoagulaatiohoidon puuttumiselle. FinFib-tutkimuksessa suuren riskin potilaista (vähintään kaksi CHADS₂-pistettä) 24 %:lta puuttui kirjaus ja 16 %:lla syynä oli pieneksi arvioitu tukosriski (10). Yhdysvaltalaisessa rekisteritutkimuksessa syy puuttui 41 %:lta potilaista. Yleisin syy oli viittaus vuotoriskin lisääntymiseen joko kaatumisriskin tai aiemman vuodon takia (52 %), mutta 16 %:lla syynä oli palautuminen sinusrytmiin (16). Ludwigshafen Stroke -tutkimuksessa potilaista, joiden tukosriski oli suurentunut, 35 %:lle ei ollut kirjattu syytä antikoagulaatiohoidon puuttumiselle. Kirjattuja syitä olivat dementia (24 %), kaatumisriski (13 %), potilaan kieltäytyminen (13 %) ja perioperatiivinen hoidon jatkumattomuus (3 %) (11).

Ydinasiat

- ▶ Eteisvärinä on aivoinfarktin merkittävä riskitekijä.
- ▶ Varfariinihoidon toteutumisessa on suurta vaihtelua potilaiden välillä.
- ▶ Noin puolella aivoinfarktin saaneista eteisvärinäpotilaistamme puuttui varfariinihoito, vaikka se suositusten mukaan olisi ollut heille aiheellinen.
- ▶ Varsinkin kohtauksellista eteisvärinää sairastavien potilaidemme antikoagulaatiohoito oli puutteellista.
- ▶ läkkäiden potilaiden varfariinin hoitotasapaino oli parempi kuin nuorempien.

Hoitotasapaino. Omassa tutkimukssammme varfariinin käyttäjien TTR-arvo oli keskimäärin 64 %, kun vähintään 70 %:n TTR:ää voidaan pitää tehokkaana ja turvallisena. Potilaistamme, joiden INR oli mitattu edeltävänä vuonna vähintään kolmesti, peräti 56 %:n TTR-arvo oli pienempi kuin 70 %. Joensuulaisessa tutkimuksessa keskimääräinen TTR-arvo oli 65 %, mutta se suureni 75 %:iin potilailla, joiden mittausten välillä ei ollut yli 56 päivän taukoja. Noin kolmanneksen TTR oli alle 60 % (3). Oulussa avoterveydenhuollossa varfariinihoidon onnistumista hoidon aiheesta riippumatta tutkineessa rekisteritutkimuksessa TTR:n keskiarvo oli 69,6 %, kun mukaan otettiin vain potilaat, joiden INR-arvo oli mitattu vähintään kolmesti (17). HUS:n alueella haluttiin tehdä Oulun tutkimusaineiston kanssa vertailukelpoinen tutkimus, ja tutkimuspopulaatioksi valittiin vantaalaiset varfariinin käyttäjät. TTR-arvojen keskiarvoksi saatiin 61 %, ja 41 %:lla varfariininkäyttäjistä TTR-arvo oli vähintään 70 % (18). Suomalaistutkimusten mukaisesti myös maailmalla on havaittu varfariinihoidon usein jäävän suboptimaaliseksi (5,7,17).

Ikä oli merkittävä parempaa hoitotasapainoa määrittelevä tekijä aineistossamme, kuten

aikaisemmissakin tutkimuksissa on todettu (17,19,20). Hyvän hoitotasapainon voidaan otaksua liittyvän iäkkäämpien potilaiden säännöllisempään elämään sekä mahdollisesti tarkempaan terveydenhuollon seurantaan kotisairaanhoidon tai asumispalvelun kautta.

Tutkimuksessamme vain 41 %:lla INR-arvo oli tavoitealueella aivoinfarktin hoitojakson alussa. Pirkanmaan sairaanhoitopiirin liuotushoitoarvioon päätyneistä eteisvärinäpotilaista vieläkin pienemmän osuuden eli vain 26 %:n INR-arvo oli yli 1,9 sairaalaan saavuttaessa (2). Kanadalaistutkimuksessa vain 10 %:lla eteisvärinäpotilaista oli aivoinfarktiin sairastuessaan käytössään varfariini ja INR-arvo oli tavoitteen mukainen (15).

Tutkimuksessamme huono hoitotasapaino (TTR < 70 %) ja huono hoitomyöntyvyys olivat yleisimmät syyt tavoitealueen ulkopuolella olevalle INR-arvolle. Kohorttitutkimuksessa on todettu, että toistuvat tauot ovat kaksinkertaistaneet aivoinfarktinkin verrattuna säännölliseen antikoagulanttilääkitykseen. Enemmän taukoja pitäneet potilaat olivat useammin nuorempia ja heillä oli vähemmän tukosriskitekijöitä (20).

Asetyyilisalisyylihapon käyttö. Aineistosamme neljäsosan aiemmin diagnosoituista eteisvärinäpotilaista ainoana antitromboottina oli ASA. Viidesosa oli ilman mitään antitromboottilääkitystä. FinFib-tutkimuksessa eteisvärinäpotilaista 60 % käytti varfariinia ja 23 % ASAAa. Ilman antitromboottista lääkitystä oli 16 % potilaista (10).

Pysyvää ja jaksoittaista eteisvärinää sairastavien veren hyytymistä estävässä lääkityksessä oli merkitseviä eroja. Varfariinin käyttö oli yli kaksi kertaa yleisempää pysyvää eteisvärinää sairastavilla, kun taas ASAn käyttö ainoana antitromboottina oli lähes kolme kertaa yleisempää jaksoittaista eteisvärinää sairastavilla. Samansuuntaisia tuloksia antitromboottisten lääkkeiden käytöstä eri eteisvärinätyyppejä sairastavilla on saatu muualtakin (20,21,22).

Jaksoittaista eteisvärinää sairastavien runsas ASAn käyttö saattaa olla seurausta aikaisem-

mista hoitosuosituksista, joissa pienemmän tukosriskin (alle kaksi CHADS₂-pistettä) potilaille suositeltiin vaihtoehtona ASAAa tukosten ehkäisyyn (1,12). ASAn teho on huomattavasti heikempi kuin antikoagulanttien, ja senkin käyttöön liittyy vuotoriski, joten nykyisissä hoitosuosituksissa sitä ei enää mainita vaihtoehtona (1).

Jo 1990-luvulla SPAF-tutkimuksessa ASAAa käyttäneiden eteisvärinäpotilaiden tukosriskin todettiin liittyvän riskitekijäkasumaan, ei eteisvärinätyyppiin (23). Myöhemmin sama on todettu antikoagulaatiohoidettujen ja ilman antitromboottista lääkitystä olevilla potilailla (21,22,23). Joissakin tutkimuksissa on tosin havaittu pysyvää eteisvärinää sairastavien potilaiden suurempi aivohalvausriski, mutta hoitosuosituksissa ei tehdä eroa eri eteisväri-

nätyyppien välillä, kun arvioidaan antikoagulaatiohoidon tarvetta (1,24,25). Totesimme tässä tutkimuksessamme kuitenkin varfariinia käyttävien jaksoittaista eteisvärinää sairastavien hoitotasapainon olevan merkitsevästi huonompi

kuin pysyvää eteisvärinää sairastavien. Tukholmalaissä ja yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa jaksoittaista eteisvärinää sairastavat olivat keskimäärin nuorempia ja terveempiä (20,22).

Tutkimuksen rajoitukset. Tutkimuksessamme on heikkouksia ja vahvuuksia. Se toteutettiin takautuvana asiakirja- ja rekisteritutkimuksena, johon liittyy omat rajoituksensa. Lisäksi käytössä olivat ainoastaan erikoissairaanhoidon potilasasiakirjat. Meilahden aivohalvauksyksikössä hoidetaan potilaita, jotka ovat aiemmin pärjänneet itsenäisesti kotonaan, joten laitoshoidossa olleet ja ainakin osa ulkopuolisia apuja tarvinneista, tyyppillisesti iäkkäämmistä potilaista on rajautunut tutkimuksen ulkopuolelle. Lisäksi Meilahteen valikoituu liuotushoitoon mahdollisesti soveltuvia aivoinfarktipotilaita koko sairaanhoitopiiristä. Kaikista HUS-piirin aivoinfarktipotilaista noin puolet hoidetaan Meilahdessa (26). Tutkimus kattaa verrattain pienen otoksen varfariinia käyttävistä potilaista, mikä rajoittaa sen yleistettävyyttä ja heikentää sen tilastollista voimaa. TTR-arvon

Aivoinfarktin saaneiden eteisvärinäpotilaiden antikoagulaatiohoidon toteutuminen ennen infarktia on puutteellista.

käyttäminen varfariinihoidon tasapainon arvioimisessa on tavallista tutkimusasetelmissa, mutta sekään ei sellaisenaan riitä. Avoimeksi jää kysymyksiä, jotka liittyvät varfariinihoidon onnistumiseen ennen aivoinfarktia. Muun muassa pitkät tauot ja suuri INR-arvojen heilahtelu eivät käy ilmi tällä menetelmällä. HAS-BLED-vuotoriskiä laskiessamme jouduimme verenpaineen osalta laskemaan potilaille vuotoriskipisteen kohonneen verenpaineen diagnoosista. Käytännössä vuotoriskipiste tulisi antaa vasta hoitamattomasta kohonneesta verenpaineesta, kun systolinen verenpaine on yli 160 mmHg (1). Eteisvärinäpotilaiden tukosriskin kannalta olisi ollut hyödyllistä tarkastella myös TIA-kohtauksen saaneita eteisvärinäpotilaita ja heidän varfariinihoitonsa onnistumista. Tämä ryhmä on kuitenkin heterogeeninen ja diagnostiikaltaan vaihteleva, joten päätimme pitäytyä aivoinfarktin saaneiden eteisvärinäpotilaiden tutkimisessa. Tutkimuksemme keskeisin vahvuus on se, että mukana ovat kaikki aivoinfarktin saaneet perättäiset eteisvärinäpotilaat, joita hoidettiin yksikössämme tutkimusajanjaksona.

PAULA TIILI, LL, väitöskirjatutkija

HYKS, neurologian klinikka, neurotieteet ja
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

Terveyskeskuslääkäri

Vantaan kaupunki

**MIKA LEHTO, LKT, sisätautien ja kardiologian
erikoislääkäri, osastonlääkäri**

HYKS Sydän- ja keuhkokeskus, kardiologian klinikka

ATTE MERETOJA, LKT, FRACP, neurologian

apulaisprofessori, ylilääkäri

HYKS Pää- ja kaulakeskus

Department of Medicine, Royal Melbourne Hospital,
University of Melbourne, Parkville, Australia
Florey Institute of Neuroscience and Mental Health,
Parkville, Australia

SIDONNAISUUDET

Paula Tiili, Sami Pakarinen: Ei sidonnaisuuksia

Mika Lehto: Asiantuntijapalkkio (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Boehringer-Ingelheim, Pfizer-BMS),
luentopalkkio (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Orion, Pfizer-BMS), osakeomistus (Orion), korvaukset
koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer-BMS)

Turgut Tatlisumak: Apuraha (Maire Taposen Säätiö, Sigrid Juseliuksen säätiö), asiantuntijapalkkio
(Bayer, Boehringer-Ingelheim, Orion Pharma, Pfizer, Sanofi Aventis)

Jukka Putaala: Asiantuntijapalkkio (BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, St. Jude Medical),
luentopalkkio (BMS-Pfizer, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Orion Pharma, St. Jude Medical)

Atte Meretoja: Asiantuntija- ja luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Stryker)

Tuomo Nieminen: Luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim, Orion)

Lopuksi

Tutkimuksemme perusteella aivoinfarktin saaneiden eteisvärinäpotilaiden antikoagulaatiohoidon toteutuminen ennen infarktia on puutteellista, eikä tukosriskipisteytys näy ohjaavan hoitovalintoja. Jaksoittaista eteisvärinää sairastavien tilanne on vielä huonompi kuin pysyvää eteisvärinää sairastavien huolimatta siitä, että hoitomuodon nettohyöty on kiistaton suurimmalle osalle eteisvärinäpotilaista (27).

Varfariinin käyttäjien varfariinihoidon tasapaino (TTR) ei ollut optimaalinen, ja suurella osalla potilaista INR-arvo ei ollut tavoitealueella aivoinfarktin hetkellä. Iäkkäiden hoitotasapaino oli parempi kuin nuorempien. Huonon hoitotasapainon taustatekijöiden, kuten hoitotaukojen ja hoitomyöntyvyyden puutteen syiden tarkastelu voisi tuoda lisätietoa varfariinihoidon optimoimiseen.

Tulostemme perusteella riskinarvio, puuttuminen vähemmän tutkittuihin riskitekijöihin ja hoidon toteutumisen seuranta tulisi toteuttaa nykyistä perusteellisemmin, kun eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitoa ja hoitoprosesseja kohennetaan. ■

TUOMO NIEMINEN, professori

Sisätaudit

Eksote, Helsingin yliopisto ja HYKS

SAMI PAKARINEN, LT, kardiologian erikoislääkäri

HYKS Sydän- ja keuhkokeskus, kardiologian klinikka

TURGUT TATLISUMAK, professori, ylilääkäri

HYKS, neurologian klinikka, Helsingin yliopisto, neurotieteet
Neurologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska
Akademin vid Göteborgs Universitet, Sverige

JUKKA PUTAALA, dosentti, neurologian erikoislääkäri

HYKS, neurologian klinikka, Helsingin yliopisto, neurotieteet

KIRJALLISUUTTA

1. Eteisvärinän [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 24.4.2015]. www.kaypahoito.fi.
2. Saarinen JT, Rusanen H, Sillanpää N, Huhtala H, Numminen H, Elovaara I. Impact of atrial fibrillation and inadequate antithrombotic management on mortality in acute neurovascular syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2256–64.
3. Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, Kuosmanen P, Laakkonen A. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open* 2014;4:e004071.
4. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2012;11:1066–81.
5. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa PT. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968–77.
6. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–8.
7. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638–45.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, ym. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
9. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236–9.
10. Lehto M, Raatikainen P, Mäkinen H, ym. Eteisvärinän hoito Suomessa - FinFib-tutkimus. *Suom Lääkäril* 2011;66:3401–7.
11. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, ym. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2), CHA(2) DS(2)-VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *Eur J Neurol* 2013;20:117–23.
12. Aivoinfarkti [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2011 [päivitetty 11.1.2011]. www.kaypahoito.fi.
13. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, ym. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest* 2014;145:559–66.
14. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8.
15. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, ym. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235–40.
16. Rosenman MB, Baker L, Jing Y, ym. Why is warfarin underused for stroke prevention in atrial fibrillation? A detailed review of electronic medical records. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1407–14.
17. Leskelä RL, Schmidt M, Hirso P, Kettunen R, Tähtinen T. Antikoagulaatiohoidon toteutuminen Oulun kaupungin avoterveydenhuollossa. *Suom Lääkäril* 2013; 68:1481–5.
18. Helin T, Metso T, Holvitie J, ym. TTR kuvas-
taa varfariinihoidon laatua. *Suom Lääkäril* 2013;68:2384–5.
19. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:333–5.
20. Ewen E, Zhang Z, Simon TA, Kolm P, Liu X, Weintraub WS. Patterns of warfarin use and subsequent outcomes in atrial fibrillation in primary care practices. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:587–98.
21. Nieuwlaet R, Dinh T, Olsson SB, ym. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008;29:915–22.
22. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–75.
23. Lip GY, Frison L, Grind M; SPORTIF Investigators. Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intern Med* 2008;264:50–61.
24. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, ym. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288–96.
25. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, ym. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J* 2015;36:281–7a.
26. Meretoja A, Roine RO, Kaste M, ym. Stroke monitoring on a national level: PERFECT Stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland. *Stroke* 2010;41:2239–46.
27. Singer DE, Chang Y, Fang MC, ym. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297–305.

SUMMARY

Quality of prior warfarin therapy in ischemic stroke patients with a pre-stroke diagnosis of atrial fibrillation

In atrial fibrillation (AF), warfarin prevents ischemic strokes (IS), but its implementation varies. We conducted a retrospective registry study on clinical features and prior warfarin therapy in AF patients with IS. Of our 540 patients, 143 had a prior diagnosis of AF, of which 51% used warfarin. Warfarin use was more common in those having permanent than paroxysmal AF (76% versus 36%, $p<0.001$). On admission, 42% had INR within the therapeutic range. Average TTR was 64%. Advanced age ($p=0.009$) and permanent AF ($p<0.001$) were associated with higher TTR. Better warfarin therapy quality was associated with advanced age and permanent AF.